

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2003-146898**

(43)Date of publication of application : **21.05.2003**

---

(51)Int.Cl.

**A61K 35/78**  
**A23L 1/30**  
**A61K 31/375**  
**A61P 3/06**

---

(21)Application number : **2001-345276**

(71)Applicant : **TOYO SHINYAKU:KK**

(22)Date of filing : **09.11.2001**

(72)Inventor : **TAKAGAKI KINYA**

**MARUYAMA SHINJIRO**

---

## **(54) HYPERLIPEMIA-IMPROVING AGENT**

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a hyperlipemia-improving agent, and to provide a health food containing the agent.

**SOLUTION:** This hyperlipemia-improving agent is obtained by using pine bark extract. The preferable pine bark extract contains  $\geq 20$  wt.% OPC (oligomeric proanthocyanidin) and  $\geq 5.0$  wt.% catechin. The food containing the pine bark extract and ascorbic acid or its salt has the excellent hyperlipemia-improving effect, decreases total cholesterol, LDL-cholesterol, neutral fat and phospholipid in blood and, at the same time, increases HDL- cholesterol in blood.

---

## **LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] **15.07.2004**

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's

THIS PAGE BLANK (USPTO)

decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIPI are not responsible for any  
damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

**[Claim(s)]**

[Claim 1] The hyperlipidemia improvement agent characterized by containing a pine bark extract.

[Claim 2] The hyperlipidemia improvement agent according to claim 1 said whose pine bark extract is a pine bark extract which contains OPC (oligomeric proanthocyanidin) 20% of the weight or more.

[Claim 3] The hyperlipidemia improvement agent according to claim 2 said whose pine bark extract is a pine bark extract which contains catechins (catechin) 5.0% of the weight or more further.

[Claim 4] A hyperlipidemia improvement agent given in the term of either of claims 1-3 which furthermore contains an ascorbic acid or its salt.

[Claim 5] Health food which contains the hyperlipidemia improvement agent of a publication in one term of claims 1-4.

---

[Translation done.]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**\* NOTICES \***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

[Field of the Invention] This invention relates to the health food which contains it in the hyperlipidemia improvement agent characterized by containing a pine bark extract, and a list.

**[0002]**

[Description of the Prior Art] The so-called lifestyle-related diseases, such as hyperlipidemia and diabetes mellitus, are increasing with change of eating habits in recent years. Especially, since it will develop into arteriosclerosis, hypertension, cerebral apoplexy, etc. if the lipid concentration in blood advances by being maintained in the high condition, hyperlipidemia needs to be warned. As a lipid in blood, two kinds of lipids, cholesterol and neutral fat, mainly exist. There are LDL (low-density lipoprotein) and HDL (high-density lipoprotein) in cholesterol. Among these, since LDL causes the above-mentioned lifestyle-related disease, it is also called the bad cholesterol, and since another side and HDL have the operation which removes the isolation cholesterol which can become causes, such as arteriosclerosis, they are called the good cholesterol.

[0003] So, examination to which the main force was put on removal of LDL has been chiefly made by the improvement of hyperlipidemia. However, even if it does not reduce total cholesterol concentration, it is also solved by gathering the ratio of HDL in total cholesterol recently that hyperlipidemia is improved. Therefore, the ratio of HDL in total cholesterol serves as an index of a hyperlipidemia improvement.

[0004] In the improvement of such hyperlipidemia, although use of drugs is natural, if it can take in simple as food, the improvement of hyperlipidemia can be aimed at simply. In food, it is reported that vitamin C (ascorbic acid) has a fall operation of a blood cholesterol level. For the man, vitamin C is indispensable micronutrient and also has the operation of an immunity activation operation, whitening, a lustrous skin operation, etc., etc.

[0005] However, this vitamin C is water soluble vitamin, and even if it cannot maintain for a long time but usually takes in in a body, it will be discharged as urine in 2 - 3 hours. Therefore, a fall operation of a blood cholesterol level is not enough. It is very complicated, although the device of dividing and catching the vitamin C taken in to a day every several hours is needed in order to demonstrate a fall operation of a blood cholesterol level enough.

[0006] Then, the food which can improve hyperlipidemia is called for.

**[0007]**

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In view of the above-mentioned situation, this invention is made and the purpose of this invention is to offer the health food containing a new hyperlipidemia-like improvement agent and new it.

**[0008]**

[Means for Solving the Problem] this invention persons found out that a hyperlipidemia improvement effect was in a pine bark extract, as a result of looking for the natural material which can improve hyperlipidemia. Furthermore, by using together this pine bark extract, an ascorbic acid, or its salt, it

THIS PAGE BLANK (USPTO)

found out that hyperlipidemia was improved and resulted in completion of this invention. [0009] That is, the hyperlipidemia improvement agent containing a pine bark extract is offered by this invention.

[0010] In a desirable embodiment, the pine bark extract which contains OPC (oligomeric proanthocyanidin) 20% of the weight or more is used as a pine bark extract.

[0011] Moreover, in a desirable embodiment, the pine bark extract which contains the catechins (catechin) other than OPC 5.0% of the weight or more further is used as a pine bark extract.

[0012] In a still more desirable embodiment, an ascorbic acid or its salt is further contained in a hyperlipidemia improvement agent.

[0013] Moreover, this invention offers the health food containing said one of hyperlipidemia improvement agents.

[0014] By taking in the health food containing the hyperlipidemia improvement agent containing the pine bark extract of this invention, and this hyperlipidemia improvement agent, hyperlipidemia is daily improvable.

[0015]

[Embodiment of the Invention] The hyperlipidemia improvement agent of this invention is characterized by containing a pine bark extract. As a pine bark extract, bark extracts, such as ANEDA of the France seashore pine (*Pinus Martima*), a larch, a clo pine, a Japanese red pine, HIMEKOMATSU, GOYOUUMATSU, *Pinus koraiensis*, a high pine, RYUUKYUUMATSU, UTSUKUSHIMATSU, the *Pinus palustris*, SHIROMATSU, and the Quebec district in Canada, are used preferably. Especially, the bark extract of the France seashore pine (*Pinus Martima*) is used preferably.

[0016] The France seashore pine says the oceanic pine grown to a part of Atlantic coast in south France. The bark of this France seashore pine contains the pro anthocyanidin (proanthocyanidin) which is flavonoids as a major component, and also contains other bioactive components etc. in the organic-acid list. It is known that the pro anthocyanidin which is this major component has the strong antioxidation operation which removes active oxygen.

[0017] A pine bark extract extracts the bark of the above-mentioned pine with water or an organic solvent, and is obtained. When using water, warm water or hot water is used. As an organic solvent used for an extract, the organic solvent permitted by manufacture of food, such as a methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, butane, an acetone, a hexane, a cyclohexane, propylene glycol, water ethanol, water propylene glycol, ethyl methyl ketone, a glycerol, methyl acetate, ethyl acetate, diethylether, dichloromethane, edible oil and fat, 1, 1 and 1, 2-tetrafluoro ethane, 1 and 1, and 2-TORIKURORO ethene, or drugs is used preferably. These water and an organic solvent may be used independently, and it may combine and they may be used. Especially, hot water, water ethanol, water propylene glycol, etc. are used preferably.

[0018] although especially a limit does not have the extract approach from a pine bark -- warming -- an extraction method, supercritical fluid extraction, etc. are used.

[0019] Supercritical fluid extraction is an approach of extracting using the supercritical fluid which is a fluid in the condition of having exceeded the critical point (critical temperature, critical pressure) of the vapor-liquid of the matter. As supercritical fluid, although a carbon dioxide, ethylene, a propane, nitrous oxide (laugher gas), etc. are used, a carbon dioxide is used preferably.

[0020] In supercritical fluid extraction, the extract process which extracts the purpose component by supercritical fluid, and the purpose component and the separation process which separates supercritical fluid are performed. At a separation process, any of the extraction separation by pressure variation, the extraction separation by the temperature change, and the extraction separation using an adsorbent and an absorbent may be performed.

[0021] Moreover, supercritical fluid extraction by the entrainer addition method may be performed. This approach in an extract fluid For example, ethanol, propanol, n-hexane, an acetone, toluene, other aliphatic series lower alcohol, aliphatic hydrocarbon, aromatic hydrocarbon, and ketones -- 2-20 -- by about W/V's %'s adding and performing supercritical fluid extraction using this fluid The solubility to the extracting solvent of the extract made into the purposes, such as OPC and catechins, is raised by

THIS PAGE BLANK (USPTO)

leaps and bounds, or it is the approach of reinforcing the selectivity of separation and is the approach of obtaining an efficient pine bark extract.

[0022] Since it can be operated at comparatively low temperature, circulation use of the advantage of being applicable also to the matter deteriorated and disassembled at an elevated temperature, the advantage that an extract fluid does not remain, and a solvent is possible for supercritical fluid extraction, and for a \*\* reason, it can skip a deliquoring process etc. and has the advantage that a process becomes simple.

[0023] The extract from a pine bark may be performed by the liquid-carbon-dioxide batch process, the liquid-carbon-dioxide flowing-back method, the supercritical carbon-dioxide flowing-back method, etc. in addition to the above-mentioned extraction method.

[0024] Moreover, the extract from that of a pine bark may combine two or more extract approaches. By combining two or more extract approaches, it becomes possible to obtain the pine bark extract of various presentations.

[0025] Two or more condensation polymerization objects are included for the polymerization degree which makes a configuration unit the condensation polymerization object of a pro anthocyanidin, i.e., flavan-3-oar, a flavan -3, and 4-diol in the pine bark extract used for this invention. As a condensation polymerization object, a condensation polymerization object with low polymerization degree is used preferably. The condensation polymer (2 - 30 \*\*\*\*\*) of 2-30 has desirable polymerization degree, the condensation polymer (2 - 10 \*\*\*\*\*) of 2-10 has more desirable polymerization degree, polymerization degree is still more desirable and the condensation polymer (2 - tetramer) of 2-4 is used.

[0026] On these specifications, the degree of polymerization which makes a configuration unit flavan-3-oar and/or a flavan -3, and 4-diol among the condensation polymerization objects of a pro anthocyanidin calls the polymer of 2-4 OPC (oligo MERIKKU pro anthocyanidin; oligomeric proanthocyanidin).

[0027] OPC is a kind of polyphenol, is a powerful antioxidant which vegetation makes and is intensively contained in the vegetable leaf, the bark, the hide of fruit, or the part of a seed. Specifically, it is contained in the seed of a grape, the bark of a pine, the hide of a peanut, a ginkgo tree, the fruits of a black locust, a cowberry leaf, etc. Moreover, it is known that OPC is contained also in the kola nut of West Africa, the root of RATANIA of Peru, and Japanese green tea. OPC is the ungenerable matter in a human body.

[0028] Since such OPC is an antioxidant, it has the improvement effect of allergic constitutions, such as effectiveness, the arthritis, the atopic dermatitis, pollinosis, etc. which fall the level of significance of adult diseases, such as a gun, cardiopathy, and cerebral thrombosis, etc.

[0029] Furthermore, OPC prevents that the lipoprotein in the inside of the effectiveness of controlling the bacteria growth in the oral cavity besides an antioxidation operation, and decreasing a plaque (dental plaque), the effectiveness of recovering the resiliency of a blood vessel, and blood receives a damage by active oxygen. The damaged fat condenses to the wall of a blood vessel, and having the effectiveness of preventing cholesterol adhering, the effectiveness of reproducing the vitamin E decomposed by active oxygen, the effectiveness as an enhancement agent of vitamin E, etc. is known.

[0030] In this invention, the pine bark extract which contains OPC 20% of the weight or more is used preferably. It is 30 % of the weight or more more preferably.

[0031] As a pine bark extract, if OPC is used, as contrasted with the case where what has high polymerization degree is used, prevention and the curative effect of the, more excellent hyperlipidemia will be acquired.

[0032] As for the pine bark extract used for this invention, it is desirable to contain catechins (catechin) 5% of the weight or more. Catechins are extracted also from a pine bark and it is contained in a pine bark extract. That is, catechins may be extracted with OPC.

[0033] Catechins are the generic names of polyhydroxy flavan-3-oar, and 3-galloyl derivative of GAROKATEKIN besides (+)-catechin called catechin in a narrow sense, AFUZEREKIN, (+)-catechin, or GAROKATEKIN is isolated from the natural product. As catechins, (+)-catechin, (-)-epicatechin, (+)-GAROKATEKIN, (-)-epigallocatechin, epigallocatechin gallate, epicatechin gallate, etc. are known. It is known by catechins that there are cancer inhibition, arteriosclerosis prevention, control of a fat

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

metabolic error, control of elevation of blood pressure, thrombus prevention, antiallergic, antivirotic, antibacterial, prevention of tooth decay, ozostomia prevention, the intestinal bacterial flora normalization effectiveness, an elimination operation of active oxygen and a free radical, an antioxidation operation, etc. Moreover, it is known that catechins have the anti-diabetes-mellitus effectiveness which controls a rise of blood sugar.

[0034] Catechins have the property which becomes activity at the same time it becomes easy to dissolve in water under existence of OPC.

[0035] It is most desirable to use the pine bark extract which contains catechins 5% of the weight or more, and contains OPC 20% of the weight or more as a hyperlipidemia improvement agent of this invention. When the OPC content of a pine bark extract is less than 20 % of the weight, or when a catechins content is less than 5 % of the weight, OPC or catechins may be added to a pine bark extract so that an OPC content may become 20 % of the weight or more, or so that a catechins content may become 5 % of the weight or more.

[0036] Although the pine bark extract used for the hyperlipidemia improvement agent of this invention is specifically prepared by the following approaches, this is instantiation and is not limited to this approach.

[0037] Saturated-solution 3L of a sodium chloride extracts 1kg of barks of the France seashore pine for 30 minutes at 100 degrees C, and an extract is obtained (extract process). Then, an extract is filtered, 500ml of saturated solutions of a sodium chloride washes the insoluble matter obtained, and a penetrant remover is obtained (washing process). This extract and penetrant remover are doubled and the crude extract of a pine bark is obtained.

[0038] Subsequently, 250ml of ethyl acetate is added to this crude extract, liquids are separated to it, and the ethyl acetate layer recovery process of collecting ethyl acetate layers is performed 5 times. In addition, at this ethyl acetate layer recovery process, 200g of anhydrous sodium sulfate dehydrates and recovers an ethyl acetate layer. Then, this ethyl acetate layer is filtered, and vacuum concentration of the filtrate is carried out until it becomes the 1/5 original amount. Filtration recovers the precipitate which fills the chloroform of 2L with the condensed ethyl acetate layer, and is obtained by stirring. Then, after dissolving this sediment in 100ml of ethyl acetate, the washing process which repeats twice actuation of adding with the chloroform of 1L and settling it again is performed. About 5g pine bark extract which contains catechins 5% of the weight or more by this approach, including OPC of 2 - a tetramer 20% of the weight is obtained.

[0039] In order to acquire the effectiveness as a hyperlipidemia improvement agent of this invention, a pine bark extract is good to make Homo sapiens prescribe a medicine for the patient or take in [ 50mg - 2000mg / per day ] so that 100mg - 1000mg may be taken in preferably.

[0040] The health food of this invention is obtained by blending a pine bark extract with food. What is necessary is just to determine the content of the pine bark extract which can be set among health food in consideration of the above-mentioned intake.

[0041] The health food of this invention may be mixed with an excipient, an extending agent, a binder, a thickener, an emulsifier, a coloring agent, perfume, a food additive, a seasoning, etc. other than a pine bark extract if needed. For example, as a supplement, the end of mulukhiya etc. is blended, and powdered-green-tea powder, lemon powder, honey, a reduction maltose, a lactose, honeydew, a seasoning, etc. can be added in the end of a stevia, and it can season further in the end of Angelica keiskei in calcium, such as royal jelly, a vitamin, a protein, and egg shell calcium, chitosan, lecithin, and the end of chlorella.

[0042] And these may be fabricated by configurations, such as the shape of the powder as a capsule like a hard capsule and software capsule, a tablet, or a pill, granularity, and a candy, if needed.

[0043] Into such health food, generally, although a pine bark extract is twisted also at a pharmaceutical form, it is preferably blended in 1 - 7% of the weight of the range 0.5 to 10% of the weight.

[0044] And according to the configuration or liking, the health food containing the hyperlipidemia improvement agent and it concerning this operation gestalt may eat [ drinking and ] as it is, or you may also melt and drink it in water, a molten bath, cow's milk, etc., and may also drink that which leached

THIS PAGE BLANK (USPTO)

the component.

[0045]

[Example] Although an example is given to below and this invention is explained to it, it cannot be overemphasized that this invention is not restricted according to this example.

[0046] (Example) Using the pine bark extract (only henceforth a pine bark extract) which contains 20 % of the weight and a catechin 5% of the weight or more, it is the following about the effectiveness of the hyperlipidemia improvement agent of this invention, the purified diet which contains L-ascorbic acid by low concentration, and OPC obtained by the above-mentioned approach were made, and it evaluated.

[0047] After making a guinea pig (Japan SLC, Inc.) with a maleness of 3 weeks old give and acclimate a common pellet (RC4, oriental yeast incorporated company) for one week, it assigned seven groups at a time by the total randomizing method.

[0048] The purified diet containing L-ascorbic acid (0.01% % of the weight) was prepared. This purified diet consists of a presentation of corn starch (29.49%), milk casein (20.00%), an alfalfa meal (10.00%), alpha-potato starch (10.00%), cellulose powder (10.00%) shoe cloth (10.00%), soybean oil (6.00%), mineral mixture (AIN-76, 3.50%), vitamin mixture (AIN-76, 1.00%), and an ascorbic acid (0.01%). In addition, each figure means weight %.

[0049] Subsequently, free intake of the pellet which was mixed and cast the pine bark extract to this purified diet so that it might become 2.5 % of the weight was carried out for 28 days.

[0050] And the cholesterol count in blood, an LDL cholesterol value, an HDL cholesterol value, a triglyceride, and phospholipid concentration were measured 28 days after administration using the measurement kit.

[0051] In addition, the unit and measuring method of each value are :(1) total-cholesterol:mg/dL and enzymatic process ("Serotec" TCHO-L: Serotec Make) which are as follows.

(2) LDL cholesterol : mg/dL, enzymatic process ("KORESU test LDL": the first chemicals incorporated company make)

(3) HDL cholesterol : mg/dL, enzymatic process ("KORESU test HDL": the first chemicals incorporated company make)

(4) Triglyceride : mg/dL, enzymatic process ("Serotec" TG-L: Serotec Make)

(5) Phospholipid : mg/dL, enzymatic process ("Serotec" PL-L: Serotec Make)

[0052] A result is shown in Table 1. In addition, there is a value of the group which gave the purified diet which does not contain a pine bark extract among Table 1 with contrast.

[0053]

[Table 1]

	総コレステロール	LDLコレステロール	HDLコレステロール	トリグリセリド	リン脂質
対照	42.6±4.2	29.3±3.8	4.1±0.4	48.3±6.6	32.9±2.5
実施例	33.0±2.6	21.1±2.5	5.1±0.5	28.4±3.2	26.8±1.6
増減率(%)	-22.5	-28.0	24.4	-41.2	-18.5

[0054] 22.5%, 28.0%, and 24.4% of HDL cholesterol values known as the good cholesterol while making it fall 41.2% also raise [ agent / of this invention containing an ascorbic acid and a pine bark extract / hyperlipidemia improvement ] the value of a total cholesterol value, LDL cholesterol, and a triglyceride (neutral fat), respectively, and the result of Table 1 shows that it is useful to the improvement of hyperlipidemia.

[0055]

[Effect of the Invention] By this invention, the hyperlipidemia improvement agent containing a pine bark extract is offered. HDL cholesterol can be raised while reducing the total cholesterol in blood, LDL cholesterol, neutral fat, and phospholipid, if the hyperlipidemia improvement agent which contains especially an ascorbic acid or its salt, and the pine bark extract that contains 20 % of the weight or more and catechins for OPC 5% of the weight or more is used.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Translation done.]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-146898

(P2003-146898A)

(43)公開日 平成15年5月21日(2003.5.21)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
 A 61 K 35/78  
 A 23 L 1/30  
 A 61 K 31/375  
 A 61 P 3/06

識別記号

F I  
 A 61 K 35/78  
 A 23 L 1/30  
 A 61 K 31/375  
 A 61 P 3/06

テ-マコ-ト(参考)  
 B 4 B 0 1 8  
 B 4 C 0 8 6  
 4 C 0 8 8

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願2001-345276(P2001-345276)

(71)出願人 398028503

(22)出願日 平成13年11月9日(2001.11.9)

株式会社東洋新薬  
 福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27  
 号 九効リクルート博多ビル6階

(72)発明者 高垣 欣也

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27  
 号 株式会社東洋新薬内

(72)発明者 丸山 真二郎

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27  
 号 株式会社東洋新薬内

(74)代理人 100104673

弁理士 南條 博道

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高脂血症改善剤

## (57)【要約】

【課題】 新規な高脂血症改善剤およびこれを含有する健康食品を提供すること。

【解決手段】 高脂血症改善剤として、松樹皮抽出物を用いる。好ましい松樹皮抽出物はOPC(oligomeric proanthocyanidin)を20重量%以上含有し、かつ、カテキン(catechin)類を5.0重量%以上含有する。この松樹皮抽出物とアスコルビン酸またはその塩とを含有する食品は、優れた高脂血症改善効果を有し、血中の総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、リン脂質を低下させると同時に、HDLコレステロールを上昇させることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 松樹皮抽出物を含有することを特徴とする、高脂血症改善剤。

【請求項2】 前記松樹皮抽出物が、OPC (oligomeric proanthocyanidin) を20重量%以上含有する松樹皮抽出物である、請求項1に記載の高脂血症改善剤。

【請求項3】 前記松樹皮抽出物が、さらにカテキン (catechin) 類を5.0重量%以上含有する松樹皮抽出物である、請求項2に記載の高脂血症改善剤。

【請求項4】 さらにアスコルビン酸またはその塩を含有する、請求項1から3のいずれかの項に記載の高脂血症改善剤。

【請求項5】 請求項1から4のいずれかの項に記載の高脂血症改善剤を含有する、健康食品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、松樹皮抽出物を含有することを特徴とする高脂血症改善剤、並びにそれを含有する健康食品に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年の食生活の変化に伴い、高脂血症、糖尿病などのいわゆる生活習慣病が増加している。中でも、高脂血症は、血中の脂質濃度が高い状態で維持され、進行すると動脈硬化、高血圧、脳卒中などへ発展するため注意が必要である。血中の脂質としては、主にコレステロールと中性脂肪の2種類の脂質が存在する。コレステロールには、LDL (低密度リボタンパク質) とHDL (高密度リボタンパク質) とがある。このうちLDLは、上記生活習慣病の原因となるので悪玉コレステロールとも呼ばれ、他方、HDLは、動脈硬化などの原因となり得る遊離コレステロールを除去する作用があることから善玉コレステロールと呼ばれている。

【0003】そこで、高脂血症の改善には、もっぱら、LDLの除去に主力が置かれた検討がなされてきた。しかし、総コレステロール濃度を低下させなくとも、総コレステロール中のHDLの比率を上げることにより、高脂血症が改善されることも、最近、解明されている。従って、総コレステロール中のHDLの比率は、高脂血症改善の指標となる。

【0004】このような高脂血症の改善には、薬剤の使用はもちろんあるが、食品として簡便に摂取できれば、簡易に高脂血症の改善を図ることができる。食品の中では、ビタミンC (アスコルビン酸) に血中コレステロールの低下作用があることが報告されている。ビタミンCは人にとって必要不可欠な微量栄養素であり、免疫賦活作用、美白・美肌作用などの作用も有している。

【0005】しかしながら、このビタミンCは、水溶性ビタミンであり、体内で長時間維持することができず、通常、摂取しても2~3時間で尿として排出されてしまう。そのため、血中コレステロールの低下作用は、十分

ではない。血中コレステロールの低下作用を十分発揮させるためには、一日に摂取するビタミンCを数時間毎に分けて摂るなどの工夫が必要とされているが、極めて煩雑である。

【0006】そこで、高脂血症を改善することができる食品が求められている。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記状況に鑑み、なされたものであり、本発明の目的は、新規の高脂血症改善剤およびそれを含有する健康食品を提供することにある。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、高脂血症を改善できる天然素材の探索を行った結果、松樹皮抽出物に高脂血症改善効果があることを見出した。さらに、この松樹皮抽出物とアスコルビン酸またはその塩と併用することにより、高脂血症が改善されることを見出しきて、本発明の完成に至った。

【0009】すなわち、本発明により、松樹皮抽出物を含有する高脂血症改善剤が提供される。

【0010】好ましい実施態様においては、松樹皮抽出物として、OPC (oligomeric proanthocyanidin) を20重量%以上含有する松樹皮抽出物が用いられる。

【0011】また、好ましい実施態様において、松樹皮抽出物として、OPCの他に、さらにカテキン (catechin) 類を5.0重量%以上含有する松樹皮抽出物が用いられる。

【0012】さらに好ましい実施態様においては、高脂血症改善剤には、さらにアスコルビン酸またはその塩が含まれる。

【0013】また、本発明は、前記いずれかの高脂血症改善剤を含有する健康食品を提供する。

【0014】本発明の松樹皮抽出物を含有する高脂血症改善剤およびこの高脂血症改善剤を含有する健康食品を摂取することにより、日常的に高脂血症を改善できる。

## 【0015】

【発明の実施の形態】本発明の高脂血症改善剤は、松樹皮抽出物を含有することを特徴とする。松樹皮抽出物としては、フランス海岸松 (*Pinus Martima*)、カラマツ、クロマツ、アカマツ、ヒメコマツ、ゴヨウマツ、チヨウセンマツ、ハイマツ、リュウキュウマツ、ウツクシマツ、ダイオウマツ、シロマツ、カナダのケベック地方のアネダ等の樹皮抽出物が好ましく用いられる。中でも、フランス海岸松 (*Pinus Martima*) の樹皮抽出物が好ましく用いられる。

【0016】フランス海岸松は、南仏の大西洋沿岸の一部に生育している海洋性松をいう。このフランス海岸松の樹皮は、フラボノイド類であるプロアントシアニジン (proanthocyanidin) を主要成分として含有する他に、有機酸並びにその他の生理活性成分等を含有している。

この主要成分であるプロアントシアニジンには、活性酸素を除去する強い抗酸化作用があることが知られている。

【0017】松樹皮抽出物は、上記松の樹皮を水または有機溶媒で抽出して得られる。水を用いる場合には温水、または熱水が用いられる。抽出に用いる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、1-ブロバノール、2-ブロバノール、1-ブタノール、2-ブタノール、ブタン、アセトン、ヘキサン、シクロヘキサン、プロピレンジリコール、含水エタノール、含水プロピレンジリコール、エチルメチルケトン、グリセリン、酢酸メチル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、食用油脂、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 2-トリクロロエテン等の食品あるいは薬剤の製造に許容される有機溶媒が好ましく用いられる。これらの水、有機溶媒は単独で用いてもよいし、組合わせて用いてもよい。特に、熱水、含水エタノール、含水プロピレンジリコール等が好ましく用いられる。

【0018】松樹皮からの抽出方法は特に制限はないが、例えば、加温抽出法、超臨界流体抽出法などが用いられる。

【0019】超臨界流体抽出法とは、物質の気液の臨界点（臨界温度、臨界圧力）を超えた状態の流体である超臨界流体を用いて抽出を行う方法である。超臨界流体としては、二酸化炭素、エチレン、プロパン、亜酸化窒素（笑気ガス）等が用いられるが、二酸化炭素が好ましく用いられる。

【0020】超臨界流体抽出法では、目的成分を超臨界流体によって抽出する抽出工程と、目的成分と超臨界流体を分離する分離工程とを行う。分離工程では、圧力変化による抽出分離、温度変化による抽出分離、吸着剤・吸収剤を用いた抽出分離のいずれを行ってもよい。

【0021】また、エントレーナー添加法による超臨界流体抽出を行ってもよい。この方法は、抽出流体に、例えば、エタノール、プロバノール、n-ヘキサン、アセトン、トルエン、その他の脂肪族低級アルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ケトン類を2~20W/V%程度添加し、この流体を用いて超臨界流体抽出を行うことによって、OPC、カテキン類などの目的とする抽出物の抽出溶媒に対する溶解度を飛躍的に上昇させる、あるいは分離の選択性を増強させる方法であり、効率的な松樹皮抽出物を得る方法である。

【0022】超臨界流体抽出法は、比較的低い温度で操作できるため、高温で変質・分解する物質にも適用できるという利点、抽出流体が残留しないという利点、溶媒の循環利用が可能であるため、脱溶媒工程などが省略でき、工程がシンプルになるという利点がある。

【0023】松樹皮からの抽出は、上記の抽出法以外に、液体二酸化炭素回分法、液体二酸化炭素還流法、超臨界二酸化炭素還流法等により行ってもよい。

【0024】また、松樹皮からの抽出は、複数の抽出方法を組み合わせてもよい。複数の抽出方法を組み合わせることにより、種々の組成の松樹皮抽出物を得ることが可能となる。

【0025】本発明に用いられる松樹皮抽出物には、プロアントシアニジンの縮重合体、すなわち、フラバン-3-オールおよび/またはフラバン-3, 4-ジオールを構成単位とする重合度が2以上の縮重合体が含まれている。縮重合体としては、重合度の低い縮重合体が好ましく用いられる。重合度が2~30の縮合重合体（2~30量体）が好ましく、重合度が2~10の縮合重合体（2~10量体）がより好ましく、重合度が2~4の縮合重合体（2~4量体）がさらに好ましく用いられる。

【0026】本明細書では、プロアントシアニジンの縮重合体のうち、フラバン-3-オールおよび/またはフラバン-3, 4-ジオールを構成単位とする重合度が2~4の重合体を、OPC（オリゴメリック・プロアントシアニジン；oligomeric proanthocyanidin）という。

【0027】OPCは、ポリフェノールの一種で、植物が作り出す強力な抗酸化物質であり、植物の葉、樹皮、果物の皮や種の部分に集中的に含まれている。具体的には、ブドウの種、松の樹皮、ピーナッツの皮、イチヨウ、ニセアカシアの果実、コケモモなどに含まれている。また、西アフリカのコーラナッツ、ペルーのラタニアの根、日本の緑茶にも、OPCが含まれることが知られている。OPCは、ヒトの体内では、生成することのできない物質である。

【0028】このようなOPCは、抗酸化物質であるため、ガン・心臓病・脳血栓などの成人病の危険率を低下する効果、関節炎・アトピー性皮膚炎・花粉症などのアレルギー体質の改善効果等を有する。

【0029】さらにOPCは、抗酸化作用のほか、口腔内のバクテリア増殖を抑制してブラーク（歯こう）を減少させる効果、血管の弾力性を回復させる効果、血液中のリボタンパクが活性酸素によりダメージを受けるのを防止して、損傷した脂肪が血管の内壁に凝集し、コレステロールが付着することを防止する効果、活性酸素によって分解されたビタミンEを再生させる効果、ビタミンEの増強剤としての効果等を有することが知られている。

【0030】本発明においては、OPCを20重量%以上含有する松樹皮抽出物が好ましく用いられる。より好ましくは30重量%以上である。

【0031】松樹皮抽出物として、OPCを用いると、重合度の高いものを用いた場合と対比して、より優れた高脂血症の予防・治療効果が得られる。

【0032】本発明に用いられる松樹皮抽出物は、カテキン（catechin）類を、5重量%以上含有することが好ましい。カテキン類は、松樹皮からも抽出され、松樹皮抽出物に含まれる。すなわち、カテキン類は、OPCと

ともに抽出され得る。

【0033】カテキン類とは、ポリヒドロキシフラバン-3-オールの総称であり、狭義のカテキンといわれている(+) - カテキンのほか、ガロカテキン、アフゼレキン、(+) - カテキンまたはガロカテキンの3 - ガロイル誘導体が、天然物から単離されている。カテキン類としては、(+) - カテキン、(-) - エビカテキン、(+) - ガロカテキン、(-) - エビガロカテキン、エビガロカテキンガレート、エビカテキンガレートなどが知られている。カテキン類には、発癌抑制、動脈硬化予防、脂肪代謝異常の抑制、血圧上昇の抑制、血栓予防、抗アレルギー、抗ウイルス、抗菌、虫歯予防、口臭防止、腸内細菌叢正常化効果、活性酸素やフリーラジカルの消去作用、抗酸化作用等があることが知られている。また、カテキン類には、血糖の上昇を抑制する抗糖尿病効果があることが知られている。

【0034】カテキン類は、OPCの存在下で水に溶解しやすくなると同時に、活性になる性質がある。

【0035】本発明の高脂血症改善剤としては、カテキン類を5重量%以上含有し、かつOPCを20重量%以上含有する松樹皮抽出物を用いることが最も好ましい。松樹皮抽出物のOPC含量が20重量%未満の場合、あるいはカテキン類含量が5重量%未満の場合、OPC含量が20重量%以上となるように、あるいはカテキン類含量が5重量%以上となるように、松樹皮抽出物にOPCあるいはカテキン類を添加してもよい。

【0036】本発明の高脂血症改善剤に用いられる松樹皮抽出物は、具体的には、以下のような方法により調製されるが、これは例示であり、この方法に限定されない。

【0037】フランス海岸松の樹皮1kgを、塩化ナトリウムの飽和溶液3Lで、100°Cにて30分間、抽出し、抽出液を得る(抽出工程)。その後、抽出液をろ過し、得られる不溶物を塩化ナトリウムの飽和溶液500mLで洗浄し、洗浄液を得る(洗浄工程)。この抽出液と洗浄液を合わせて、松樹皮の粗抽出液を得る。

【0038】次いで、この粗抽出液に酢酸エチル250mLを添加して分液し、酢酸エチル層を回収する酢酸エチル層回収工程を5回行う。なお、この酢酸エチル層回収工程では、酢酸エチル層を、無水硫酸ナトリウム200gで脱水、回収する。その後、この酢酸エチル層を濾過し、濾液を元の5分の1量になるまで減圧濃縮する。濃縮された酢酸エチル層を2Lのクロロホルムに注ぎ、攪拌して得られる沈殿物を濾過により回収する。その後、この沈殿物を酢酸エチル100mLに溶解した後、再度1Lのクロロホルムに添加して沈殿させる操作を2回繰り返す洗浄工程を行う。この方法により、2~4量体のOPCを20重量%含み、かつカテキン類を5重量%以上含有する、約5gの松樹皮抽出物が得られる。

【0039】本発明の高脂血症改善剤としての効果を得

るには、松樹皮抽出物が1日あたり50mg~2000mg、好ましくは100mg~1000mgを摂取されるように、ヒトに投与、あるいは摂取させるとよい。

【0040】本発明の健康食品は松樹皮抽出物を食品に配合することにより得られる。健康食品中における松樹皮抽出物の含量は、上記摂取量を考慮して決定すればよい。

【0041】本発明の健康食品には、松樹皮抽出物の他に、必要に応じて、賦形剤、增量剤、結合剤、増粘剤、10乳化剤、着色料、香料、食品添加物、調味料などと混合され得る。例えば、栄養補助剤として、ローヤルゼリー、ビタミン、プロテイン、卵殻カルシウム等のカルシウム、キトサン、レシチン、クロレラ末、アシタバ末、モロヘイヤ末などが配合され、さらに、ステビア末、抹茶パウダー、レモンパウダー、はちみつ、還元麦芽糖、乳糖、糖液、調味料等を加え、味を整えることができる。

【0042】そして、これらは必要に応じて、ハードカプセル、ソフトカプセルのようなカプセル剤、錠剤、もしくは丸剤としてか、または粉末状、顆粒状、飴状などの形状に成形され得る。

【0043】このような健康食品中に、松樹皮抽出物は、一般には、剤型にもよるが、0.5~10重量%、好ましくは1~7重量%の範囲で配合される。

【0044】そして、本実施形態に係る高脂血症改善剤およびそれを含有する健康食品は、その形状または好みに応じて、そのまま飲食しても良いし、あるいは水、お湯、牛乳などに溶いて飲んでも良いし、成分を浸出させたものを飲んでも良い。

30 【0045】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明がこの実施例により制限されないことはいうまでもない。

【0046】(実施例) L-アスコルビン酸を低濃度で含有する精製飼料と、上記方法で得られたOPCを20重量%かつカテキンを5重量%以上含有する松樹皮抽出物(以下、単に松樹皮抽出物という)を用いて本発明の高脂血症改善剤の効果を、以下のようにして評価した。

40 【0047】3週齢の雄性のモルモット(日本エスエルシー(株))に1週間、一般的の固形飼料(RC4、オリエンタル酵母株式会社)を与えて馴化させた後、総無作為化法により一群7匹ずつ割り当てた。

【0048】L-アスコルビン酸(0.01%重量%)を含有する精製飼料を準備した。この精製飼料は、コーンスター(29.49%)、ミルクカゼイン(20.00%)、アルファルファミール(10.00%)、 $\alpha$ -ポテトスター(10.00%)、セルロースパウダー(10.00%)シュークロース(10.00%)、大豆油(6.00%)、ミネラル混合物(AIN-76、3.50%)、ビタミン混合物(AIN-76、

50

7  
1. 0.0%）、およびアスコルビン酸（0.01%）の組成からなる。なお、数字はいずれも重量%を意味する。

【0049】次いで、この精製飼料に、松樹皮抽出物を2.5重量%となるように混合して成型した固形飼料を28日間、自由摂取させた。

【0050】そして投与28日後、測定キットを用いて、血中のコレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、トリグリセリド、リン脂質濃度を測定した。

【0051】なお、各値の単位および測定方法は以下の通りである：

(1)総コレステロール：mg/dL、酵素法（「セロテック」TCHO-L：株式会社セロテック製）\*

	総コレステロール	LDLコレステロール	HDLコレステロール	トリグリセリド	リン脂質
対照	42.6±4.2	29.3±3.8	4.1±0.4	48.3±6.6	32.9±2.5
実施例	33.0±2.6	21.1±2.5	5.1±0.5	28.4±3.2	26.8±1.6
増減率(%)	-22.5	-28.0	24.4	-41.2	-18.5

【0054】表1の結果は、アスコルビン酸と松樹皮抽出物とを含有する本発明の高脂血症改善剤が、総コレステロール値、LDLコレステロールおよびトリグリセリド（中性脂肪）の値をそれぞれ、22.5%、28.0%および41.2%低下させる一方で、善玉コレステロールとして知られるHDLコレステロール値24.4%も上昇させ、高脂血症の改善に有用であることを示す。

【0055】\*

\* (2)LDLコレステロール：mg/dL、酵素法（「コレステストLDL」：第一化学薬品株式会社製）

(3)HDLコレステロール：mg/dL、酵素法（「コレステストHDL」：第一化学薬品株式会社製）

(4)トリグリセリド：mg/dL、酵素法（「セロテック」TG-L：株式会社セロテック製）

(5)リン脂質：mg/dL、酵素法（「セロテック」PL-L：株式会社セロテック製）

【0052】結果を表1に示す。なお、表1中、対照と10あるのは、松樹皮抽出物を含有しない精製飼料を与えた群の値である。

【0053】

【表1】

20※【発明の効果】本発明により、松樹皮抽出物を含有する高脂血症改善剤が提供される。特に、アスコルビン酸またはその塩と、OPCを20重量%以上かつカテキン類を5重量%以上含有する松樹皮抽出物とを含有する高脂血症改善剤を用いれば、血中の総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、およびリン脂質を低下させると同時に、HDLコレステロールを上昇させることができる。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4B018 MD07 MD09 MD25 MD61 ME14

MF01

4C086 AA01 AA02 BA18 MA02 MA04

NA14 ZC33

4C088 AB03 AC06 BA08 MA03 NA14

ZC33

THIS PAGE BLANK (USPTO)